



TITLE:

選択的シナプス結合の形成における
カドヘリン接着機構の役割(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

内田, 直滋

CITATION:

内田, 直滋. 選択的シナプス結合の形成におけるカドヘリン接着機構の
役割. 京都大学, 1997, 博士(理学)

ISSUE DATE:

1997-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/202466>

RIGHT:

氏 名	うちだ なおしげ 内 田 直 滋
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 1842 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 物 理 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	選択的シナプス結合の形成におけるカドヘリン接着機構の役割

(主 査)
論文調査委員 教 授 竹 市 雅 俊 教 授 山 森 哲 雄 教 授 西 田 栄 介

論 文 内 容 の 要 旨

シナプスは、あらゆる神経機能にとって必須の構造であるにもかかわらず、これまで、シナプス膜間の接着がいかかる分子により行なわれているかについて、ほとんど分かっていなかった。また、カドヘリンは選択的接着能を有し、様々な形態形成に重要な役割を果たす接着分子であるが、神経系の形成における役割はあまり知られていなかった。申請者は、カドヘリン接着機構がシナプス結合に関与する可能性について検討し、それを強く示唆する結果を得ることに成功している。

まず、申請者はカドヘリン結合分子のひとつであるマウス α N-カテニンの同定を行い選択的スプライシングにより作られると思われる二つのアイソフォームが存在することを見いだしている。さらに、これら二つのサブタイプが共にカドヘリンの接着活性を支える機能を保持していることを示している。また、 α N-カテニンのマウス胚における発現パターンを調べ、神経系に特異的に、広く発現されることを示している。次に、申請者は、上で同定した α N-カテニン、およびもう一つのカドヘリン結合分子である β -カテニンを用いて、カドヘリン接着機構がシナプス結合に関与する可能性について検討している。その結果、成体脳において、 α N-カテニン、 β -カテニンがともに、シナプスの分布に対応して広く発現されていることを見いだした。つぎに、免疫電子顕微鏡法により、カテニンがシナプスに存在することを明確に示している。すなわち、 α N-カテニン、 β -カテニンが共にシナプス前・後両部位に対称的に存在していた。さらに、カテニンは、いわゆるアクティブゾーンに存在するのではなく、それに隣接する部位に対称的な裏打ちを持つ接着構造を形成していることを明らかにしている。この接着構造は、標準的電子顕微鏡像を観察しても広くシナプスに認められる構造である。このような結果から、申請者は、シナプス結合の形成、維持のためにカドヘリン接着機構に関与する可能性のみならず、シナプスには、アクティブゾーンとカドヘリン/カテニン接着構造という、二つの分子的に異なる接着装置が存在していることまでも明らかにした。

さらに、申請者は、ニワトリ N-カドヘリンが、特定の神経回路に特異的に、シナプス前・後両方の細胞で発現されること、それがカテニンと同様シナプスに局在することを示している。また、形成初期のシ

ナプスには、非常に発達したカテニンが濃縮する接着構造が存在することを明らかにしている。申請者はこれらのことから、神経細胞による標的認識にカドヘリンが関与する可能性を指摘している。

論文審査の結果の要旨

シナプスはあらゆる神経機能において中心的役割をはたす構造であるにもかかわらず、これまで、どのような分子メカニズムで細胞膜が接着しているのかほとんど分かっていなかった。申請者は、カドヘリンおよびカドヘリン結合分子の局在を調べ、カドヘリン接着機構がシナプス接着に関与する可能性を強く示唆することに成功している。

申請者は、カドヘリン接着機構がシナプス結合に関与する可能性を検討する前に、カドヘリン結合分子の一つ α N-カテニンのマウス相同分子の同定を行っている。この過程で、 α N-カテニンには、選択的スプライシングにより作られると思われる二つのアイソフォームが存在すること、さらにそのどちらもカドヘリンの接着活性を支える活性があることを示している。さらにこの分子の発現パターンを調べ、神経系に特異的、且つ、広く発現されていることを明らかにした。これらの研究は、マウスにおける α N-カテニンの分子の実体、機能を明らかにしたものであり、次のステップの研究に至るための基礎となる重要な成果として評価される。

つぎに申請者は、シナプスにおける接着のメカニズムがほとんど明らかにされていないことに注目し、カドヘリン接着機構がシナプス接着に関与する可能性について検討を行った。申請者はとくにカドヘリン結合分子 α N-カテニン、 β -カテニンに注目し、それらの局在を免疫電子顕微鏡という手法を用いて解析した。その結果、これらの分子が様々なシナプスに濃縮していることを示すことに成功している。これはカドヘリン接着機構が、シナプスにおける細胞間接着に広く機能していることを示す初めての結果である。また、これまでシナプスに濃縮する接着分子は全く同定されておらず、この結果はシナプス接着の分子メカニズムに迫る極めて重要な発見であると高く評価されるものである。

さらに申請者は、カドヘリンおよびカテニンのさらに詳細な局在の解析をもとに、これらの分子がアクティブゾーンに隣接する部位において、対称的な裏打ち構造を持つ接着構造を形成していることを見いだした。これは、シナプスには分子的に異なる二つの接着構造が存在することを示すことに成功したもので、独創的な発見であるといえる。以上の結果はすべて、シナプス接着に関する全く新しい知見である。

また、申請者はニワトリ N-カドヘリンの発現を調べ、特定の神経回路で発現されていること、さらに N-カドヘリンがシナプスに濃縮していることを明らかにしている。

このことから申請者は、選択的シナプス結合の形成・維持のために、N-カドヘリンが関与している可能性を指摘している。従来、神経細胞が標的を正しく認識するメカニズムはほとんど明らかにされていないが、そのような過程にカドヘリンが関与する可能性を示したものである。カドヘリンは一般的に接着特異性を持っており、もしカドヘリンが神経細胞の標的認識といった過程に関与しているとすれば、選択的シナプス結合形成の非常に複雑な過程をうまく説明することができる。

以上のように、本研究は、選択的シナプス結合の形成、維持、あるいは標的認識といった過程にカドヘリン接着機構が関与している可能性を初めから明らかにしたのみならず、シナプスにおける接着構造につ

いて全く新しい知見をもたらす独創的な研究である。したがって、本研究が、神経回路形成あるいはシナプスにおける接着あるいはシナプスの構造形成の研究に与える影響ははかりしれない。

よって、申請論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認められる。

なお、主論文及び参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について試問した結果、申請者の高い学歴と研究能力を十分評価することができ、合格と認めた。